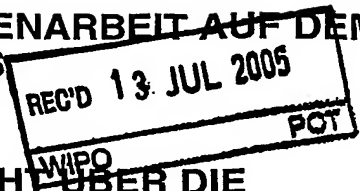




VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 11333p	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/002680	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15.03.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 02.07.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12Q1/68		
Anmelder LABOR BECKER OLGEMOELLER & KOLLEGEN GBR et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 1 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 16.04.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 12.07.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Costa Roldán, N Tel. +49 89 2399-7180 	

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

Beschreibung, Seiten

1-16 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

6-24 In der ursprünglich eingereichten Fassung

1-5 eingegangen am 16.04.2005 mit Schreiben vom 16.04.2005

Zeichnungen, Blätter

1 In der ursprünglich eingereichten Fassung

☒ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-24 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-24 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-24 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

Fortsetzung von Feld Nr. I, Punkt 2:

1. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - ☒ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - ☒ in schriftlicher Form
 - ☒ in computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - ☒ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche und/oder Prüfung eingereicht
 - ☐ bei der Behörde als Änderung eingegangen am
2. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
3. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V.1. In diesem Bescheid wird das folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokument (D1) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: US-B1-6174670

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum qualitativen oder quantitativen Nachweis einer Nukleinsäure in einer Probe mittels Amplifikation dieser Nukleinsäure und unter Verwendung einer Sonde.

V. 3. NEUHEIT, Artikel 33(1) und (2) PCT.

D1 (siehe Zusammenfassung) zeigt ein Verfahren zum Nachweis einer Nukleinsäure in einer Probe mittels Amplifikation (Real-Time PCR) und Hybridisierung der PCR-Produkte mit einer Detektionssonde. D1 erwähnt aber nicht die Durchführung von einzelsträngigen Kontroll-Nukleinsäure in der Probe. Deshalb sind **Ansprüche 1 bis 24 als neu betrachtet.**

V. 4. ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT (Artikel 33(3) PCT).

Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen.

Dokument D1 (siehe Beispiel 20 letzter Paragraph, Beispiel 21 letzte Paragraph, Zeich. 5, 18-19) offenbart ein Verfahren zum qualitativen oder quantitativen Nachweis einer Nukleinsäure mittels Amplifikation und unter Verwendung einer oder mehrerer Sonden.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich daher von dem bekannten D1 dadurch, daß ein einzelsträngigen Kontroll-Nukleinsäure in der Probe durchgeführt wird.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden,

daß einen alternativen Verfahren um Nukleinsäure nachzuweisen.

Die in Anspruch 1 vorgeschlagene Lösung besteht in einem einzelsträndigen Kontrol-Nukleinsäure in der Probe durchzuführen.

Die durchgeführte Kontrol-Nukleinsäure von der Anmeldung wird amplifiziert und dadurch doppelsträndig verwandelt. Diese doppelsträndige Kontrol-Nukleinsäure bindet die selbe Sonde wie die nachzuweisende Nukleinsäure, aber die Schmelzpunkte Kontrol-Sonde und Zielnukleinsäure-Sonde und Kontrol-Nukleinsäure-Sonde sind unterschiedlich und dadurch können sich die beiden Produkte analytisch voneinander unterscheiden. Allerdings, doppelsträngiger Nukleinsäuren enthaltenden dieser Merkmale sind in D1 erwähnt. D1 erwähnt die Benutzung von "competitors", die abweichen von dem Zielnukleinsäure in ein Nukleinsäure (und dadurch in der Schmelztemperatur). D1 zeigt dass man mutierte Targetsequenzen identifiziert kann, da die Schmelztemperaturen des Komplexes aus PCR-Amplifikationsprodukte-Sonde unterschiedlich sind.

Deshalb die Durchführung einem einzelsträndigen Kontrol-Nukleinsäure in der Probe führt zu keinen überraschenden technischen Effect, und Anspruch 1 nicht als erfinderisch betrachtet.

Deshalb ist sich der Fachmann in Hinsicht auf D1 bewußt, daß man durch dieses Verfahren mehrere Abweichungen in einer Sequenz unterscheiden und quantifizieren kann, und deshalb würde der Fachmann ohne erfinderische Tätigkeit Kontrolle-Nukleinsäure entwerfen um besser die nachzuweisenden Nukleinsäuren von der Kontrolle zu unterscheiden.

Deshalb, bei dem Merkmal von Anspruch 9 "Detektion der Nukleinsäure bei einer Temperatur 2-10 °C unterhalb der Schmelz-Temperatur des Produktes aus nachzuweisender Nukleinsäure und Sonde liegt", handelt es sich nur um eine von mehreren naheliegenden Möglichkeiten, aus denen der Fachmann ohne erfinderisches Zutun den Umständen entsprechend auswählen würde, um die gestellte Aufgabe zu lösen. Deshalb erfüllen die **Ansprüche 9, 10, 14 bis 21** nicht die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit.

Ansprüchen 12 und 13 betreffen ein gut bekanntes Verfahren (siehe i.e. D1, Anspruch 21). Die Kombination dieser Methode mit der Methode von Anspruch 1 kann nicht als erfinderisch betrachtet werden, weil sie keine unerwartete Wirkung aufweist. Deshalb erfüllen **Ansprüche 12 und 13** nicht die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit.

In Hinsicht von D1 erfüllen **Ansprüche 22 bis 24** nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) (2) und (3) PCT, weil die Zusammenstellung von bekannten Reagenzien in einer bekannter Methode keine erfinderische Tätigkeit benötigt.

V. 5. SCHLUBBEMERKUNGEN

5.1. Die abhängigen Ansprüche 15, 16 und 19 sind unklar weil "der Sequenzbereich der Kontrolle-Nukleinsäure, der weder mit einer Detektions-Sonde noch ggf. mit einem Primer hybridisieren kann" nicht in dem voranstehenden Ansprüche definiert wurde (Art. 6 PCT).

Außerdem sind Ansprüchen 15 und 19 unklar weil es nicht definiert wurde wie der Sequenzbereich der Kontrolle-Nukleinsäure verkürzt ist.

5.2. Der in den Ansprüchen 16 und 20 benutzte Ausdruck "wesentliche" ist vage und unklar und läßt den Leser über die Bedeutung des betreffenden technischen Merkmals im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieser Ansprüche nicht klar ist (Art. 6 PCT).

5.3. Die in den Ansprüchen 21 und 24 benutzten Ausdrücke "gleichmäßig" und "Wesentlichen gleichmäßig" sind vage und unklar und lassen den Leser über die Bedeutung des betreffenden technischen Merkmals im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieser Ansprüche nicht klar ist (Art. 6 PCT).

Ansprüche:

1. Verfahren zum qualitativen oder quantitativen Nachweis einer Nucleinsäure in einer Probe mittels Amplifikation dieser Nucleinsäure und unter Verwendung einer oder mehrerer Detektions-Sonde(n), die reversibel an die amplifizierbare/
amplifizierte Nucleinsäure binden kann/können und aufgrund dieser Eigenschaft eine Detektion der nachzuweisenden Nucleinsäure ermöglichen, dadurch gekennzeichnet, dass die Detektionssonde(n) (ein) einzelsträngige(s) Oligonucleotid(e) ist/sind und dass das Verfahren in Gegenwart einer ebenfalls zu amplifizierenden, einzelsträngigen Kontroll-Nucleinsäure in dieser Probe durchgeführt wird, die dieselbe(n) Detektions-Sonde(n) wie die nachzuweisende Nucleinsäure bindet, aber im Bindungsbereich der Sonde(n) im Vergleich zur nachzuweisenden Nucleinsäure mindestens eine Abweichung in der Nucleotid-Sequenz aufweist, derart, dass die Produkte aus nachzuweisender Nucleinsäure und Sonde(n) einerseits und Kontroll-Nucleinsäure und Sonde(n) andererseits einen unterschiedlichen Schmelzpunkt aufweisen, wobei die Temperaturdifferenz der Schmelzpunkte ausreichend groß ist, um die beiden Produkte analytisch voneinander unterscheiden zu können.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Schmelzpunkt des Produktes aus Kontroll-Nucleinsäure und Sonde(n) niedriger ist als der des Produktes aus nachzuweisender Nucleinsäure und Sonde(n).
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperaturdifferenz der Schmelzpunkte mindestens 5°C, vorzugsweise mindestens 10°C und stärker bevorzugt mindestens 15°C beträgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontroll-Nucleinsäure mit denselben Primern amplifiziert wird wie die nachzuweisende Nucleinsäure.
5. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Amplifizierung der Nucleinsäure mit Hilfe von PCR erfolgt.